

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1935

THÈSE

N° 496

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

Adolphe COMISIONERU

Né le 23 octobre 1909, à Tgocna (Roumanie)

L'UTILISATION DES ACIDES AMINÉS

DANS LA

THÉRAPEUTIQUE DES ULCÈRES
GASTRO-DUODÉNAUX

Président : M. BEZANÇON, Professeur.

PARIS

IMPRIMERIE DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE

JOUVE & C^{ie}, ÉDITEURS

15, RUE RACINE, 15

1935

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1935

THÈSE

N°

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

Adolphe COMISIONERU

Né le 23 octobre 1909, à Tgocna (Roumanie)

L'UTILISATION DES ACIDES AMINÉS

DANS LA

THÉRAPEUTIQUE DES ULCÈRES
GASTRO-DUODÉNAUX

Président : M. BEZANÇON, Professeur.

PARIS

IMPRIMERIE DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE

JOUVE & C^{ie}, ÉDITEURS

15, RUE RACINE, 15

1935

DOYEN.. G. ROUSSY

I. — PROFESSEURS

MM.

Anatomie	ROUVIERE.
Physiologie	Léon BINET.
Physique médicale	STROHL.
Chimie médicale	DESGREZ.
Bactériologie	R. DEBRE.
Parasitologie et histoire naturelle médicale	BRUMPT.
Pathologie et thérapeutique générales	BAUDOUIN.
Pathologie chirurgicale	CHEVASSU.
Anatomie pathologique	ROUSSY.
Histologie	CHAMPY.
Pharmacologie et matière médicale	TIFFENEAU.
Thérapeutique	HARVIER.
Hygiène et médecine préventive	TANON.
Médecine légale	BALTHAZARD.
Histoire de la médecine et de la chirurgie	LAIGNEL-LAVASTINE.
Pathologie expérimentale et comparée	FIESSINGER.
Hydrologie thérapeutique et climatologie	Maurice VILLARET.
Clinique médicale	LOEPER.
	CARNOT.
	CLERC.
	Marcel LABBÉ.
Hygiène et clinique de la première enfance	LEREBoullet.
Clinique des maladies des enfants	NOBÉCOURT.
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale.	H. CLAUDE.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	GOUGEROT.
Clinique des maladies du système nerveux	GUILLAIN.
Clinique des maladies infectieuses	LEMIERRE.
	CUNÉO.
Clinique chirurgicale	GOSSET.
	GRÉGOIRE.
	LENORMANT.
Clinique ophtalmologique	TERRIEN.
Clinique urologique	MARION.
	BRINDEAU.
Clinique d'accouchements	COUVELAIRE.
	JEANNIN.
Clinique gynécologique	PROUST.
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie	OMBRÉDANNE.
Clinique thérapeutique médicale	RATHERY.
Clinique oto-rhino-laryngologique	LEMAITRE.
Clinique thérapeutique chirurgicale	Pierre DUVAL.
Clinique propédeutique	SERGENT.
Clinique de la tuberculose	BEZANÇON.
Clinique chirurgicale orthopédique de l'adulte	MATHIEU.
	HOVELACQUE.
Professeurs sans chaire	MULON.
	OLIVIER.
	VERNE.
	MOCQUOT.



II. — AGRÉGÉS EN EXERCICE

MM.

BÉNARD (H.) .. Pathologie médicale.
 BERNARD (E.).. Pathologie médicale.
 BOULIN Pathologie médicale.
 BULLIARD Histologie.
 CATHALA Pathologie médicale.
 CHEVALLIER .. Pathologie médicale.
 DOGNON Physique.
 FEY Urologie.
 GALLIARD Parasitologie.
 GASTINEL Bactériologie.
 DE GAUDART D'ALLAINES.. Pathologie
 chirurgicale.
 GAYET Physiologie.
 GIROUD Histologie.
 HAGUENAU ... Pathologie médicale.
 HALPHEN Oto-rhino-laryngologie.
 HAZARD Pharmacologie.
 HUGUENIN Anatomie pathologique.
 JOANNON Hygiène.
 LABBÉ (Henri).. Chimie biologique.
 LACOMME Obstétrique.

MM.

LANTUÉJOUL .. Obstétrique.
 LAROCHE (G.).. Pathologie médicale.
 LEMAIRE Pathologie expérimentale.
 LEVEUF Pathologie chirurgicale.
 M^{lle} J. LÉVY ... Pharmacologie.
 LÉVY-VALENSI. Neurologie et Psychiatrie.
 MOREAU Pathologie médicale.
 MOULONGUET.. Pathologie chirurgicale.
 MOUQUIN Pathologie médicale.
 OBERLING Anatomie pathologique.
 PETIT-DUTAILLIS. Pathologie chirurgicale.
 PIÉDELIÈVRE .. Médecine légale.
 PORTES Obstétrique.
 RICHET Physiologie.
 SANNIÉ Chimie biologique.
 SÈNEQUE Pathologie chirurgicale.
 TROISIÈRE Pathologie expérimentale.
 TURPIN Pathologie médicale.
 VIGNES Obstétrique.
 WILMOTH Pathologie chirurgicale.
 Justin BESANÇON.. Hydrologie.

III. — AGRÉGÉS RAPPELÉS A L'EXERCICE

POUR LE SERVICE DES EXAMENS

MM.

ALGLAVE Pathologie chirurgicale.
 BUSQUET Pharmacologie.
 CHAILLEY-BERT. Physiologie.

MM.

LEROUX Anatomie pathologique.
 NEVEU-LEMAIRE. Parasitologie.
 ZIMMERN Physique.

IV. — AGRÉGÉS CHARGÉS DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE

A TITRE PERMANENT

MM. ABRAMI. ALAJOUANINE. AUBERTIN. BRULÉ. CHABROL. CHIRAY. DONZELOT. DUVOIR. HARVIER. LIAN. VALLERY-RADOT (Pasteur). SÉZARY.	} Clinique médicale.	MM. BASSET. BROCC. CADENAT. GATELLIER. HEITZ-BOYER. MOURE. QUÉNU. SCHWARTZ. VELTER.	} Clinique chirurgicale.
MM. ÉCALLE. GUÉNIOT. LE LORIER LÉVY-SOLAL. METZGER.	} Clinique obstétricale.		

V. — CHARGÉS DE COURS

MM.

CHAILLEY-BERT, agrégé ...	Éducation physique.
LEDoux-LEBARD	Radiologie clinique.
WEIL-HALLÉ	Puériculture.
FREY.....	Stomatologie.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A MON FRÈRE

JEAN COMISIONER

*Faible témoignage de tout ce qu'il a fait
pour moi.*

A MA BELLE-SŒUR JENNY

A MES CHERS PARENTS

Témoignage de gratitude pour les immenses sacrifices qu'ils se sont imposés pour mener à bien mes études.

A LA MÉMOIRE DE MA SŒUR BECCA

A MES FRÈRES

L. COMISIONER

Docteur en Chirurgie dentaire

DOCTEUR N. COMISIONER

De la Faculté de Médecine de Paris

A MON BEAU-FRÈRE S. KRAMMER

A MA SŒUR FANNY

A MA BELLE-SŒUR ALICE

A NOTRE MAÎTRE ET PRÉSIDENT DE THÈSE

M. LE PROFESSEUR FERNAND BEZANÇON

Professeur de Clinique médicale
Médecin de l'Hôpital Laennec
Membre de l'Académie de Médecine
Commandeur de la Légion d'honneur

*Qui nous a fait le grand honneur de pré-
sider cette thèse ; témoignage de notre pro-
fonde gratitude.*

A MON MAITRE

M. LE DOCTEUR RAOUL BOULIN

Professeur agrégé à la Faculté de Médecine de Paris
Médecin de l'Hospice d'Ivry
Chevalier de la Légion d'honneur

Il est le maître dont je recueille chaque jour le fruit de son enseignement, si vivant si animé et si clair. Son aide et ses conseils ont été pour moi d'un précieux concours pour l'élaboration de ce travail. Je l'en remercie vivement ainsi que pour l'accueil cordial chaleureux, et paternel qu'il m'a toujours réservé. Qu'il me soit permis de lui exprimer ici avec mon admiration ma plus profonde et respectueuse gratitude.

A M. LE DOCTEUR MONDET

Chargé de la Consultation de Gastro-entérologie
de l'Hospice d'Ivry
Médecin de l'Hôpital « Croix-Saint-Simon »
Ancien interne de l'Hôpital Pasteur

*Qui m'a inspiré le sujet de cette thèse et
m'a guidé de ses précieux conseils.*

*En témoignage de ma vive gratitude et
de mon respectueux attachement.*

A MON MAITRE

M. LE DOCTEUR ABRAMI

Professeur agrégé à la Faculté de Médecine de Paris
Médecin de l'Hôpital Broussais
Officier de la Légion d'honneur

A MON MAITRE

M. LE DOCTEUR ANDRÉ JACQUELIN

Médecin de l'Hôpital Beaujon
Chevalier de la Légion d'honneur

A M. LE DOCTEUR SALAMO

Officier d'Instruction publique

A MES COLLÈGUES

CARNIOL
FEIGENBAUM
FORESTER
MIHALOVICI
NAIMAN
NEGREANU
SIGAL

*Qui m'ont montré une touchante amitié
dont je garderai le beau souvenir.*

A MES MAÎTRES DANS LES HÔPITAUX DE PARIS

M. LE PROFESSEUR PIERRE DELBET
M. LE PROFESSEUR G. GUILLAIN
M. LE PROFESSEUR LAIGNEL-LAVASTINE
M. LE DOCTEUR ETIENNE BERNARD
M. LE DOCTEUR BAUMGARTNER
M. LE DOCTEUR GRENET
M. LE DOCTEUR MILIAN
M. LE DOCTEUR MOREAU
M. LE DOCTEUR CATHALA

A MES MAÎTRES DE LA FACULTÉ
DE MÉDECINE DE PARIS

L'UTILISATION DES ACIDES AMINÉS DANS LA THÉRAPEUTIQUE DES ULCÈRES GASTRO-DUODÉNAUX

Introduction

De récents travaux, relatifs à la thérapeutique de l'ulcus gastrique, insistent sur l'analogie entre l'ulcère gastrique clinique et l'ulcère provoqué chez le chien par la dérivation des sucs gastro-duodénaux.

Ils aboutissent à cette conclusion que l'ulcus gastro-duodénal est un ulcus peptique.

Les expériences que nous allons décrire incitent à penser que, si le suc acido-peptique joue dans la genèse de l'ulcère le rôle d'agent destructeur de la paroi digestive, cette destruction n'est rendue possible que lorsque cette paroi est privée de ses moyens naturels de défense.

A l'état normal, la muqueuse gastro-duodénale supporte fort bien le contact du suc gastrique et ne souffre pas de son pouvoir corrosif. Pourquoi donc à un moment donné la résistance de cette muqueuse faiblit-elle au point qu'elle se laisse ulcérer par le suc gastrique ?

C'est ainsi que le problème de l'ulcère a toujours été posé.

Le suc gastrique est certainement l'agent qui vient

éroder la muqueuse en un certain point ; mais pour que cette atteinte soit possible il faut que la muqueuse s'y prête, qu'il y ait, comme Leriche l'a bien dit, *une maladie du tissu*.

Il y a un nouveau facteur qui intervient à côté du suc acido-peptique et dont l'importance est égale : *c'est le facteur terrain*.

En rapport avec le facteur terrain, il faut insister sur la dénutrition qu'on observe chez les chiens porteurs d'un ulcus consécutif à la dérivation duodénale.

Cette nutrition a été attribuée à une carence en acides aminés consécutive à la non-digestion des albumines alimentaires.

De fait, en injectant chaque jour aux chiens opérés, soit une solution de tryptophane et d'histidine, soit une solution d'histidine pure, les phénomènes de dénutrition disparaissent.

Née de la recherche expérimentale, l'acidaminothérapie paraît susceptible d'applications intéressantes.

En matière de traitement des ulcères, il faut savoir être prudent, *et nous nous garderons bien de porter sur cette méthode un jugement définitif, avant que le temps ne lui ait accordé sa consécration*.

Nous ne prononcerons jamais le mot de guérison. Mais un fait est à constater : la cessation rapide dans un certain nombre de cas de la douleur et des autres signes fonctionnels, à la suite de la mise en œuvre du traitement.

Comparée aux moyens médicaux susceptibles de

combattre l'hyperchlorhydrie et ses effets (repos, pansement gastrique, atropine, alcalins) l'histidine a peut-être l'avantage d'agir plus sur la cause que sur les symptômes.

Elle n'a pas, d'autre part, les inconvénients du traitement chirurgical.

La gastro-entérostomie peut être la source de troubles mécaniques ou digestifs. Surtout elle expose le malade à des récidives, et en particulier à l'ulcère peptique jéjunal.

L'ulcère peptique paraît s'observer moins souvent dans la gastrectomie, mais c'est là une opération choquante, et la mortalité opératoire n'est pas négligeable, malgré les perfectionnements de la technique. Enfin, la gastrectomie, opération consistant dans l'ablation des deux tiers ou des trois quarts de l'estomac, apporte des troubles à la digestion gastrique, et les malades que l'on croit guéris peuvent rester des infirmes.

Il faut donc bien réfléchir avant de recourir à une intervention chirurgicale, qui doit être la dernière solution dans la thérapeutique de l'ulcus gastrique.

Le traitement par les acides aminés constitue une thérapeutique médicale, émanant d'hypothèse pathogéniques et de données expérimentales. Elle constitue une tentative intéressante d'une thérapeutique étiologique.

Nous avons entrepris ces travaux à l'Hôpital Croix-Saint-Simon.

Ulcère expérimental

Difficulté de provoquer un ulcère chez les animaux.

Tous les travaux consacrés aux ulcères expérimentaux chez les animaux ont montré les difficultés auxquelles on se heurtait.

Plusieurs causes expliquent les échecs :

1° L'immunité naturelle de la muqueuse gastrique à l'égard de l'auto-digestion par le suc gastrique.

2° La neutralisation du suc gastrique acide par le sang alcalin.

3° L'action inhibitrice du sérum sanguin à l'égard de la pepsine (Paggi et Pugliese).

4° L'existence d'antiferments endo-cellulaires qui annulent l'action de la pepsine.

Avant la découverte des techniques actuellement en usage, qui consistent à troubler le cours des sécrétions digestives et qui permettent d'obtenir un ulcère expérimental analogue à l'ulcère clinique, on provoquait plutôt des ulcérations superficielles n'intéressant que la muqueuse et ne ressemblant en rien à l'ulcère clinique. Ces opérations consistaient en perturbations vasculaires et nerveuses.

Les ulcères, provoqués par des troubles de la vascularisation et de l'innervation, agissent sur la trophicité d'un territoire muqueux, d'où leur nom d'*ulcères trophiques* ; mais, pour une raison de contact ou grâce à toute autre influence mal définie, secondairement la muqueuse peut perdre son immunité naturelle et se ronger en présence du suc gastrique acido-peptique ; c'est l'*ulcère peptique*, identique aux ulcères cliniques apparaissant comme séquelles de la gastro-entérostomie, qui se trouve alors réalisé, d'où la classification des ulcères en *peptiques* et *trophiques*.

A. — ULCÈRES TROPHIQUES EXPÉRIMENTAUX.

Les expériences consistent à essayer de provoquer des ulcérations par nécrose ou digestion de la paroi gastrique par le suc protéolytique.

Différentes méthodes ont été employées :

1° D'après Yano et Berlet, on obtient l'*ischémie* d'un territoire gastrique soit par ligatures artérielles ou veineuses, soit par embolie ; mais les résultats de cette méthode sont très inconstants et de plus il faut, pour la réaliser, ligaturer complètement tous les vaisseaux avant leur division dans la paroi gastrique.

2° *Ulcères obtenus par action directe*, c'est-à-dire par injections intra-pariétales ou sous-muqueuses de nitrate d'argent, d'alcool ou de formol. Mais dans ce

cas on obtient plus une érosion qu'un ulcère véritable (Travaux d'Ivy).

3° *Ulcères d'origine nerveuse* : C'est le déséquilibre vago-sympathique (l'hypervagotonie) qui serait, d'après Bergmann, la cause de l'hyperchlorhydrie et de l'hypersecrétion, ainsi que des spasmes gastro-intestinaux. A côté des troubles du système sympathique, n'importe quelle lésion du système nerveux central ou de la moelle épinière, obtenue en sectionnant ou en excitant le pneumogastrique, pourrait provoquer un ulcère (Oberling, Kallo, Cushing). Le mécanisme de ces lésions s'identifierait à celui exposé pour les troubles circulatoires. Il s'agirait d'ischémie par stase, suivie de digestion de la zone infarctie.

4° *Ulcères obtenus par infections provoquées* : L'introduction de germes ou de bactéries entraîne des septicémies avec localisations secondaires dans la paroi gastrique par embolies microbiennes capillaires (Travaux d'Engelnard et Neck).

5° On a pu constater l'apparition d'un ulcère à la suite d'une surrénalectomie.

6° Enfin à citer encore les ulcères obtenus par l'association de différentes méthodes citées ci-dessus.

B. — ULCÈRES PEPTIQUES EXPÉRIMENTAUX.

De tout autre signification apparaissent les ulcères peptiques obtenus par des méthodes qui se bornent à modifier le chimisme gastro-intestinal.

Les expériences de Mann et Williamson entre-

prises en 1919 ont été le point de départ d'une série de travaux qui ont donné à la question de l'ulcère expérimental un nouvel essor.

Les auteurs, par simple dérivation des sécrétions digestives, ont pu obtenir de véritables ulcères, dont l'aspect et l'évolution imposent un rapprochement avec l'ulcère humain. Ces recherches ont été effectuées sur des chiens. Or, il est à noter que cette affection est normalement inconnue chez le chien.

Ulcères expérimentaux obtenus par dérivation duodéno-pancréatique

En 1911, Exalto réalise une dérivation complète des sucs duodénaux, biliaire et pancréatique par isolement du duodénum anastomosé avec le côlon ; une anastomose gastro-jéjunale rétablit la continuité du tube digestif. On obtient ainsi des ulcères sur l'anse jéjunale anastomosée avec l'estomac.

Mann démontre que la dérivation duodéno-pancréatique dans l'iléon provoque des ulcères expérimentaux dans la totalité des expériences. Cette opération comporte les temps suivants : a) section du pyllore ; b) enfouissement du bout duodéal qui est abouché dans la dernière anse iléale à 20 cm. de la valvule iléo-cæcale ; c) la continuité du tube digestif est maintenue par une anastomose gastro-jéjunale. On constate, un ou deux mois après l'intervention, que tous les animaux présentent des ulcères.

En France, des expériences ont été faites par

Weiss et Gurriaran, ainsi que par Leriche et ses élèves Fontaine et Hermann, qui confirment les résultats obtenus par Mann.

C'est dans ce groupe d'ulcères expérimentaux peptiques qu'il faudrait d'après Ameline et Jonkheere, ranger les ulcères observés à la suite des gastro-entérostomies.

En résumé, ce qu'il faut retenir de ces différentes expériences, c'est que chaque fois que l'on perturbe le cours normal des sécrétions digestives, se déversant dans le duodénum, on peut obtenir à plus ou moins longues échéances des ulcères peptiques identiques, par leur aspect calleux et leur évolution, à l'ulcère humain. En outre, ces expériences de dérivation duodénale semblent apporter une confirmation à la thèse qui confère à l'hyper-acidité un rôle primordial dans la genèse ulcéreuse, théorie chimique qui soutient que l'ulcère est dû à une neutralisation insuffisante du suc acide.

Mais dans les opérations de dérivation duodénale la régurgitation duodénale est supprimée, aussi Boldyreff accuse-t-il l'absence de la régurgitation d'être la cause de l'ulcère gastrique.

En France, c'est Weiss, de Strasbourg, qui soutient la théorie de Boldyreff.

Cliniquement, c'est le spasme intermittent du pylore qui empêche le reflux duodénal de se faire normalement et entraîne ainsi l'ulcération.

Mais cette explication a soulevé de vives discussions.

La régurgitation est un phénomène physiologique; elle stabiliserait le taux de l'acidité gastrique, ou bien elle apporterait à la muqueuse gastrique un enduit protecteur alcalin indispensable.

D'après Aron, la régurgitation duodénale de Bordyreff ne semble pas être un phénomène physiologique constant.

Evidemment, la régurgitation se produit toujours après un repas riche en graisses ou en acides. Mais il faut admettre dans ce cas des conditions particulières de la nutrition. Donc, la régurgitation n'est pas un reflux normal.

Et, pour soutenir cette hypothèse, Aron recherche dans le suc gastrique les éléments de la bile ou les substances colorantes qui s'éliminent par la bile.

A 12 malades, il a injecté le soir, par voie intraveineuse, 4 grammes de tétragnosphénolphtaléine, substance qui s'élimine en totalité par les voies biliaires. Le lendemain, donc quatorze à dix-huit heures après, il tube ses malades.

Dans 8 cas, dont 4 individus normaux, 2 ulcéreux et 2 cholécystites, le liquide gastrique ne présente aucune coloration. Dans 4 cas, dont 2 ptoses et 2 cholécystites, le suc gastrique est coloré.

Des recherches semblables ont été faites par Schay, Katz. Ils ont dosé la concentration du suc gastrique en bromsulphtaléine injectée par voie intraveineuse, excrétée dans le duodénum et reflué ensuite dans l'estomac. Le duodénum rejette la bromsulphtaléine en tant que substance irritante et

même plus, cette régurgitation n'est pas en rapport avec le degré d'acidité. Ainsi on a pu voir des régurgitations abondantes dans des cas d'acidité faible.

Mais pour soutenir la non-validité des troubles de la régurgitation duodénale, comme cause de l'ulcère gastrique, Aron a fait une nouvelle série d'expériences. Il fait subir aux chiens la gastrectomie totale. L'opération consiste dans la résection du duodénum au-dessous du pylore, en enfouissant la tranche de la section abdominale. Il enlève l'estomac jusqu'au contact du cardia. La continuité du tube digestif est établie par une anastomose duodéno-cardiaque.

Voyons les résultats :

CHIEN n° 1. — Gastrectomie le 6 février 1933. Poids 7 kgr.

H.B. : 110 %.

G.R. : 6.720.000.

13 février : Suites opératoires excellentes. Le chien s'alimente normalement. Selles normales.

H.B. : 100 %.

G.R. : 6.150.000.

21 février : Léger amaigrissement. Selles normales. Le tubage ramène un liquide alcalin.

H.B. : 70 %.

G.R. : 5.840.000.

3 mars : Amaigrissement rapide important.

H.B. : 60 %.

G.R. : 5.700.000.

Le 4 mars, donc vingt-six jours après l'opération, se produit l'exitus.

A l'autopsie, péritoine avec un ulcère perforé sur le jéjunum, gros comme une pièce de 50 cm. Au-dessous de la perforation on trouve une tache bleutée de nécrose.

CHIEN n° 2. — Gastrectomie totale le 24 avril 1933.
Poids 14 kgr.

H.B. : 110 %.

G. R. : 7.800.000.

2 mai : Etat parfait. Selles normales avec un gaïac négatif.

H.B. : 85 %.

G.R. : 7.600.000.

11 mai : Léger amaigrissement.

26 mai : Amaigrissement de 3 kgr. avec apparition de vomissements sanglants et diarrhée. Exitus le 28 mai.

A l'autopsie, le péritoine est plein de sang. La muqueuse jéjunale est congestionnée et hémorragique ; énorme jéjunite aiguë hémorragique.

Quelles sont donc les conclusions ?

1° D'abord l'estomac est indispensable à la vie, contrairement à certaines opinions.

2° Chute de l'hémoglobine jusqu'à la moitié de sa valeur normale avec un chiffre normal de G. R.

3° Lésions de jéjunite aiguë hémorragique et même perforation.

4° La gastrectomie provoque donc une lésion pré-

ulcéreuse, où ni l'acidité gastrique, ni le reflux duodénal n'interviennent.

5° Dans ces conditions il paraît rationnel de considérer les troubles de la nutrition consécutifs à la gastrectomie comme la cause des ulcérations.

Les troubles de la nutrition dans l'ulcère expérimental par dérivation duodénale.

Les expériences qui précèdent incitent à aborder le problème de l'ulcère sous un jour différent, et Aron a recherché les conséquences de la dérivation des sécrétions duodénales dans l'iléon, vessie ou estomac, sur l'assimilation des substances nécessaires à la vie.

C'est par la suppression ou dérivation successive du suc pancréatique, de la bile et du suc duodénal, qu'on peut étudier le rôle respectif des différents sucs digestifs dans la production des ulcères peptiques expérimentaux.

A. Bauer et Aron ont réalisé leurs expériences de la manière suivante :

1° Dans un premier temps on supprime la sécrétion pancréatique externe.

2° Deux mois plus tard on sectionne le canal cholédoque et on abouche la vésicule dans l'iléon terminal.

3° Deux mois et demi après on résèque le duodénum en rétablissant la continuité du tube digestif par une anastomose gastro-jéjunale.

CHIEN. 11 kgr.

17 décembre 1932 : Pancréatectomie subtotale : on ne laisse que le petit pancréas de Winslow.

H.B. : 120 %.

G.R. : 7.000.000.

G.B. : 15.900.

18 décembre : Suites opératoires excellentes.

14 février 1933 : Deux mois après, état stationnaire ; pas d'amaigrissement.

H.B. : 105 %.

G.R. : 6.600.000.

Deuxième intervention. — Ligature du cholédoque ; dérivation cholécysto-entérique à quelques centimètres de l'angle iléo-cæcal.

21 février 1933 : Bon état, pas de diarrhée, selles pâteuses, graisse en abondance.

Un mois après l'intervention, on ne note ni diarrhée, ni amaigrissement, ni selles sanglantes qui, au contraire, sont jaunâtres, avec des gouttelettes graisseuses.

Deux mois après la deuxième intervention, l'état du chien est stationnaire. A noter un léger amaigrissement.

Troisième intervention. — On sectionne le duodénum en totalité ; cinq jours après, le chien se met à vomir, présente une diarrhée et un très mauvais état général.

H.B. : 75 %.

G.R. : 4.500.000.

Le chien se cachectise, et trois semaines après la troisième intervention, l'exitus survient à la suite de l'apparition de 3 ulcères, dont 1 perforé, constatés à l'autopsie.

A l'examen histologique, on note une atrophie de toutes les couches de la paroi gastrique. La muqueuse du fundus frappe par l'abondance des cellules bordantes, au cytoplasme très granuleux et de volume supérieur aux cellules bordantes de l'estomac du chien normal.

Si donc après les deux premières interventions il ne se produit aucun changement dans l'état général de l'animal (à l'exception d'une légère diminution de l'hémoglobine et des globules rouges), quelques jours après la troisième intervention, par contre, le tableau change complètement et l'état général empire, et trois ulcères apparaissent.

La résection du duodénum a donc entraîné l'apparition de l'ulcère ; donc *c'est le suc duodéal qui renferme des ferments protéolitiques et étant supprimé, les albumines ne sont plus digérées.*

Les graisses subissent aussi des troubles dans leur assimilation, bien que la lipase entérique puisse remplacer partiellement la lipase pancréatique supprimée ; *de même quant au métabolisme hydrocarboné.*

Par suite des troubles du métabolisme des albumines, des graisses et des matières hydrocarbonées, le chien qui a subi l'intervention chirurgicale de dérivation duodénale présente les troubles suivants :

1° *Cachexie rapide et intense.*

2° La rapidité de l'apparition de l'ulcère est en rapport avec l'importance de la dérivation et de

même l'état général est d'autant plus précocement touché, que la dérivation des sucs duodénaux a été faite sur un segment de l'intestin grêle plus proche de sa terminaison.

Par contre l'ulcère apparaît tardivement si la dérivation duodénale a été pratiquée sur l'origine du grêle.

3° Une anémie intense se déclanche et évolue parallèlement à la cachexie et à la rapidité de l'apparition de l'ulcère. Elle est la conséquence des troubles de l'assimilation, et ne paraît en aucun moment en rapport avec les suintements sanguins.

4° On constate macroscopiquement à l'autopsie l'atrophie de la muqueuse ; histologiquement on constate l'atrophie des cellules qui sont petites, sans mitoses ; les culs de sac glandulaires sont raréfiés, séparés par une intense infiltration lymphocytaire, et par des extravats sanguins ; la muqueuse est infiltrée de sang. En somme, on note l'aspect classique de la jéjunite aiguë hémorragique.

5° *La carence en acides aminés* doit être logiquement la conséquence de la dérivation duodénale qui entraîne, comme nous l'avons dit ci-dessus, la non digestion des albumines.

On peut se demander si cette carence n'est pas à la base de l'apparition des ulcères.

Le besoin en acides aminés est d'ailleurs limité. En cas de jeûne, l'organisme peut facilement couvrir ses besoins en acides aminés, car il peut réaliser la syn-

thèse des albumines qui lui sont nécessaires aux dépens de ses propres albumines.

Mais on sait qu'à côté de ce besoin indifférencié, il existe un besoin hautement différencié en acides aminés tels que : le tryptophane, la lysine, la cystine, l'histidine, acides aminés dont l'organisme est impuissant à faire leur synthèse.

Or, l'injection d'une solution de tryptophane et d'histidine, empêche l'apparition de l'ulcère peptique expérimental par dérivation duodénale.

Pour démontrer le fait cité, le Prof. A.-G. Weiss, de Strasbourg, fait les expériences suivantes :

Six chiens subissent la dérivation duodénale suivant la technique de Mann. Quatre chiens reçoivent après l'opération des injections quotidiennes de 2 cmc. 5 d'une solution de tryptophane à 2 % et d'histidine à 4 %, 2 chiens restent témoins. Les chiens traités par l'histidine sont sacrifiés et on ne retrouve à leur autopsie aucune lésion du tube digestif ; c'est le contraire pour les chiens témoins.

Nous citons quelques observations publiées par Weiss :

1° Chien opéré le 2 décembre.

H.B. : 110 %.

G.R. : 7.000.000.

12 décembre : Etat somnolent ; selles diarrhéiques ; gaïac positif ; amaigrissement, graisse dans les selles ; dix-huit jours après l'intervention l'exitus intervient. A l'autopsie on constate la présence de 4 petits ulcères sur

la grande courbure, de même que des lésions hémorragiques ponctiformes sur le jéjunum.

2° Chien opéré le 9 décembre, suivant la technique de Mann :

H.B. : 110 %.

G.R. : 5.000.000.

A partir du 13 décembre, le chien reçoit une série des injections quotidiennes de 0 gr. 25 de tryptophane et 0,50 d'histidine. Deux semaines après l'intervention, le chien n'est pas prostré, mais il maigrit de jour en jour. On note en même temps des globules rouges et de l'hémoglobine, état cachectique. On décide de sacrifier le chien. On trouve à l'autopsie un état anémique intense des muqueuses, mais d'aspect tout à fait normal. Aucune trace macroscopique d'ulcération. Aucune lésion de jéjunite à l'examen microscopique.

Les mêmes résultats pour les 3 autres chiens, qui ont subi le même traitement que les 2 autres.

Comme conclusion, noter l'apparition des ulcères comme suite à la dérivation des sucs duodénaux dans l'iléon, chez les 2 chiens témoins. Les deux moururent, l'un à la suite d'un ulcère perforé, l'autre à la suite des hémorragies provoquées par un ulcère.

Au contraire, les 4 chiens soumis au traitement, malgré leur cachexie tardive survécurent, et, sacrifiés après six semaines, aucun ne montre de trace de lésion ulcéreuse.

Histologiquement, les chiens témoins présentent une atrophie considérable des différentes couches de la paroi. Les chiens traités ne présentent qu'une

atrophie légère de la paroi et en plus absence complète d'infiltration lymphocytaire ou hémorragique.

Mais l'injection *d'histidine seule* semble susceptible d'enrayer l'évolution de l'ulcère expérimental par dérivation duodénale. On fait subir à 4 chiens la dérivation duodénale ; un chien est soumis à l'histidine, deux autres au tryptophane et un quatrième à la lysine.

Le 1^{er} chien survécut et n'a jamais présenté de sang dans les selles ; les 2 chiens soumis au tryptophane présentèrent après du sang dans les selles et moururent à la suite des lésions nettes de jéjunite aiguë hémorragique ; de même pour le chien qui a reçu de la lysine.

Seul le chien qui a reçu de l'histidine présente un gaïac négatif après quatre semaines. Il est donc permis de croire que l'histidine peut enrayer l'évolution de l'ulcère expérimental. Donc l'histidine peut assurer *seule* la guérison de l'ulcère.

Dans les processus de guérison, deux ordres de faits sont à considérer :

L'un tient à la faculté de cicatrisation des cellules de la muqueuse, l'autre à la résistance cellulaire à l'égard du suc gastrique acide.

Pour démontrer le premier point, on a étudié l'influence de l'injection des acides aminés sur la vitesse de cicatrisation des brèches muqueuses gastriques, artificiellement créées chez le chien. On incise la face antérieure de l'estomac d'un chien et en même temps on fait un prélèvement d'un lambeau mu-

queux de la face postérieure, de la grosseur d'une pièce de 5 francs.

On pratique cette incision à un certain nombre de chiens, les uns restent témoins, les autres reçoivent de l'histidine ou du tryptophane. Le tryptophane accélère la vitesse de cicatrisation.

Pour démontrer la résistance accrue envers le suc gastrique acide, on fait les expériences suivantes :

On tube des malades qui présentent, ou bien des ulcères, ou bien des ptoses gastriques, avant et après le traitement par l'histidine ou par le tryptophane. Seuls, les malades porteurs d'un ulcère gastrique et qui ont reçu de l'histidine voient leur acidité diminuer.

Traitement des ulcères gastro-duodénaux chez l'homme par les injections d'acides aminés

Le caractère délicat dans la thérapeutique de l'ulcère gastrique c'est l'évolution de la maladie par poussées douloureuses spontanément curables.

Gutmann s'est élevé contre la théorie classique qui considérait l'ulcère comme une ulcération chronique sans tendance à la cicatrisation.

D'après Gutmann, l'ulcère est un trouble du trophisme ou du métabolisme, se traduisant par une ulcération gastrique qui évolue par poussées, guérit souvent spontanément à la suite de cette poussée mais tend, par ses répétitions, à devenir permanent.

En somme, d'après les nouvelles conceptions sur la clinique de l'ulcère gastrique, l'amélioration ou même la disparition des grands symptômes de l'ulcère ne constitue pas un test de guérison.

La disparition des douleurs, la disparition des signes radiologiques, la cicatrisation même de l'ulcère, ne constituent pas une preuve de guérison parce que cette guérison peut être observée même par le simple repos et par l'absence de tout traitement.

Mais quand le malade, au début d'une crise douloureuse, reçoit un traitement par les acides aminés, que la crise cesse, qu'il ne se produit plus de récidives, il est peut être permis d'attribuer la sédation au traitement et non au hasard.

Nous allons énumérer les traitements antérieurs au traitement, par les acides aminés, traitements qui n'agissent pas sur la cause de l'ulcère : ce sont, à côté du traitement classique par le repos, le bismuth, les alcalins, le régime albumineux de Lenhartz, le régime gras de Coleman, le régime déchloruré d'Am-bard, la cure de fruits.

Mais à côté, il faut citer le traitement antisypilitique, la radiothérapie, la protéinothérapie, l'insulinothérapie, les injections d'extrait parathyroïdien ou de pepsine et, plus récemment, la mucine gastrique.

Le traitement que nous proposons s'appuie sur des résultats expérimentaux indiscutables. L'histidine et le tryptophane évitent à coup sûr chez le chien l'apparition des ulcères après dérivation duodénale.

Comme suites aux travaux publiés par l'école de Strasbourg, par Lenormant et ses élèves sur l'utilisation des acides aminés dans la thérapeutique des ulcères gastro-duodénaux, nous avons appliqué ce traitement à un certain nombre des malades dont nous donnons les observations.

1^{re} OBSERVATION.

M. S. S..., âgé de 35 ans, de profession commerçant, souffre depuis 1929.

Le début de la maladie est marqué par des légers troubles dyspeptiques et des éructations acides après les repas.

Il va voir un médecin qui, après l'avoir examiné à la radioscopie, le soumet à un traitement bismuthique.

Il se trouve amélioré, mais en 1931, il recommence à souffrir ; cette fois-ci, il présente des *douleurs* survenant 2 heures à 2 h. 1/2 après les déjeuners et les diners.

- violentes à type de torsion,
- à irradiation dorsale,
- durant 3 à 4 heures, qui sont calmées par les poudres alcalines et le décubitus dorsal.

Le malade ne souffrait pas à jeun, ni dans la matinée.

Au maximum de la douleur survenait un vomissement aqueux qui calmait la douleur.

De même, il présentait de temps en temps des vomissements alimentaires.

Pas d'hématémèse, mais des brûlures, aigreurs.

Pas d'amaigrissement, ni anorexie.

Il souffrait par périodes de quinze jours, tous les trois ou quatre mois, mais depuis le mois d'octobre 1934, la douleur est devenue atroce, violente, à type de torsion, présentant les mêmes irradiations, le même horaire.

De plus, aux symptômes précédents, il faut ajouter une légère *hémorragie intestinale*.

Amaigrissement de 4 kgr.

Jamais d'hématémèse.

Anorexie.

Troubles dyspeptiques très accentués.

Les crises sont devenues fréquentes, apparaissant toutes les semaines, d'une intensité forte.

Examen. — Recherche du sang dans les selles : négative.

Tubage gastrique après repas d'épreuve :

Acide libre : 1,31.

Acide total : 2,20.

Radio. — Estomac allongé, haute couche d'hypersecretion, hyperstaltisme, bulbe duodéal déformé, avec profonde incisure sur le bord droit et petite dépression sur le bord gauche. On note la présence d'une niche.

Diagnostic : ulcère duodéal.

Soumis au traitement par l'histidine (novembre), après une série de 21 piqûres intramusculaires :

Les douleurs ont disparu.

Reprise de 3 kgr.

Disparition des vomissements.

Amélioration nette de l'état général.

Tubage gastrique :

Acide libre : 0,47.

Acide total : 0,98.

Radio. — Estomac allongé, le bulbe duodéal n'est plus que légèrement déformé ; disparition de l'incisure et de la nidre.

Nouvelle série d'histidine en février 1935. Radio avant et après. Amélioration nette. Disparition complète des

troubles antérieurs. Pendant le traitement, le malade était soumis à un régime très large, presque normal.

2° OBSERVATION.

M^{me} Th..., âgée de 42 ans, infirmière.

Le début de la maladie remonte à 1917, quand la malade pour la première fois a présenté des troubles gastriques. Il s'agissait de légers malaises, qui, avec le temps, se sont transformés en véritables douleurs.

Depuis 1929, la malade présentait des douleurs :

- à siège épigastrique,
- à irradiation dorsale,
- à type de torsion.

Horaire : matin à jeun, 3 h. 1/2 après le déjeuner, 3 heures après le dîner, la nuit aussi.

Douleur calmée par l'alimentation et le décubitus latéral.

Les crises qui, aux premiers temps de la maladie, apparaissaient tous les deux-trois ans, sont devenues plus fréquentes (tous les trois-quatre mois).

Les derniers mois, la malade présentait des crises très violentes.

La douleur est devenue lancinante, provoquant la perte de connaissance.

En même temps, les vomissements ont fait leur apparition.

Ils sont glaireux, quelquefois alimentaires, acides.

Il faut noter 2-3 petites hématémèses. Elle a vomi des aliments mêlés avec du sang noir, acide.

Nausées intenses.

Légers troubles dyspeptiques.



Mme Th... — Ulcère duodénal.



Mme Th... — Radio après une série d'histidine.

Anorexie.

Amaigrissement (3 kgr.).

Examen. — Traces de sang dans les selles.

Tubage :

Acidité : 2,10.

Acide libre : 1,20.

Radio. — Le bulbe duodénal est déformé complètement ; de même on note la présence d'une encoche. Soumise le mois de janvier 1935 à un traitement par histidine (25 piqûres de 5 cmc.).

Les douleurs ont disparu au bout de la cinquième piqûre.

De même, noter l'amélioration légère de l'état général.

Les vomissements ont disparu.

Examen des selles : disparition complète du méloena.

Radio. — Le bulbe duodénal est redevenu normal ; on note la disparition de l'encoche.

3^e OBSERVATION.

M^{me} Nec... Malade âgée de 35 ans, sans professions. Le début de la maladie remonte à 1923, quand la malade, à la suite d'une fausse couche, commence à souffrir.

C'était une douleur qui survenait vers 11 heures du matin (5 heures donc après le petit déjeuner), vers 5 heures du soir, vers 2 heures du matin.

Donc une douleur *tardive*.

— à type de torsion, avec irradiation dorsale,

— durant deux heures, étant calmée par l'alimentation.

Pas de vomissements, mais fatigue, anémie, avec amaigrissement et anorexie.

Elle souffrait par périodes de quinze jours, les périodes étant espacées de quinze mois pendant les six premières années de la maladie.

Depuis six ans, les crises douloureuses se sont rapprochées. En effet, elle souffrait tous les trois mois, par périodes de dix jours.

Les douleurs ont gardé le même horaire, étant plus accentuées dans leur intensité.

Les selles sont devenues noirâtres.

Jamais de vomissements.

Amaigrissement notable (6 kgr.).

A la fin de l'année 1933, les crises étaient presque subintrantes, et en même temps, la malade se plaignant d'une anorexie totale, avec brûlures atroces, elle veut se faire opérer sur le conseil de son médecin.

C'est en janvier 1934 qu'elle vient à notre consultation.

On l'examine à la radioscopie, qui montre un ulcère duodénal.

Un examen des selles montre du sang en abondance.

Tubage gastrique :

Acide libre : 2,56.

Acide total : 3,21.

Après une série d'histidine : Disparition totale des douleurs.

Amélioration de son état général. La malade a repris en effet 4 kgr. et s'alimente normalement.

Les selles sont devenues claires. A l'examen, seulement des traces sanguines.

Tubage :

Acide libre : 0,55.

Acide total : 1,06.

Deuxième série le mois d'octobre 1934.

La malade reprend 4 kgr.

Amélioration très notable de son état.

Disparition complète du sang dans les selles.

Radio. — Avant le traitement : Bulbe duodéal déformé avec une incisure sur le bord droit. Diagnostic d'ulcère duodéal.

Radio. — Après la série d'histidine : Disparition de l'incisure et de la déformation du bulbe.

4° OBSERVATION.

M. Cha...

Cette observation est très instructive et nous apporte une confirmation à ce que nous avons dit dans l'introduction de la thèse, sur les conséquences de la gastro-entérostomie dans le traitement de l'ulcère gastrique.

Notre malade commence à souffrir en 1928.

Il présentait :

— des brûlures,

— des vomissements biliaires qui survenaient 2 h. 1/2-3 heures après le déjeuner ; quelquefois après le dîner.

Douleur violente à type de brûlures, ayant le même horaire que les vomissements.

Il a été traité pendant trois mois par bismuth et par le régime.

N'ayant senti aucune amélioration, et après une radio où un ulcère duodénal était diagnostiqué, il subit la gastro-entérostomie.

Pendant six ans, aucun accident.

C'est en juin 1934 que le malade dans l'autobus est pris d'une crise très violente.

Pendant une semaine, il a souffert atrocement.

Des douleurs qui apparaissaient vers 2 h. 1/2 après le déjeuner ;

— 10 heures du soir ; jamais le matin à jeun,

— avec irradiations dans tout l'abdomen.

Troubles de l'état général.

Amaigrissement 4 kgr.

Anorexie.

Troubles dyspeptiques.

Il va consulter au Dispensaire de la Croix-Saint-Simon où un examen des selles montrant la présence du sang dans les selles, et une radiographie montrant la présence d'un ulcère duodénal, il est soumis à l'histidine.

Après la première série :

— les douleurs ont disparu complètement,

— reprise des forces,

— amélioration de l'état général.

Deuxième série, octobre 1934 :

— le malade reprend 4 kgr.,

— amélioration complète de l'état général.

Radio avant le traitement. — 1° Evacuation par le

pylore et le duodénum, qui est très irrégulier (ulcère duodénal) ; 2° par l'anse jéjunale anastomosée qui fonctionne bien, mais qui présente une saillie sur son bord droit (ulcère peptique).

Radio après le traitement. — Le duodénum insensible présente des contours normaux, la niche de l'ulcus peptique a disparu. Evacuation gastro-duodénale en deux heures.

5° OBSERVATION.

M^{me} Mo... Gastro-entérostomie avec ulcus peptique... Malade depuis mars 1934. Les symptômes ont apparu à la suite d'un traumatisme.

Vomissements alimentaires, survenant 1/4-1/2 heure après les repas, aussi bien après le déjeuner, qu'après le dîner.

Vomissements acides, avec aliments reconnaissables,
Douleurs, 1/4-1/2 heure après le déjeuner et le dîner et le matin à jeun,

- à type de torsion,
- à irradiation dorsale,
- calmées par l'alimentation,
- non calmées par le décubitus dorsal,
- par périodes paroxystiques entrecoupées de périodes d'accalmie,
- devenues subintrantes ultérieurement.

Hématémèse le mois de mars 1934.

Selles noires.

Anorexie totale, amaigrissement (15 kgr. en trois mois).

Fatigue générale, pâleur, anémie.

Août 1934 : gastro-entérostomie.

Quinze jours après, vomissements alimentaires disparaissant après un lavage d'estomac.

Mais en novembre 1934, réapparition *des douleurs* à horaire tardif (7 h. 1/2 du soir, 3 heures du matin).

A type de brûlures, à irradiation dorsale, calmées par l'alimentation et le décubitus dorsal.

Vomissements alimentaires tardifs, très acides, verdâtres, mélangés avec de la bile.

Pas d'hématémèse.

Pas de selles noirâtres.

Fatigue, anorexie totale.

Aigreurs, brûlures.

Examen : sang dans les selles.

Tubage :

Acide libre : 1,82.

Acide total : 2,84.

Traitée par histidine :

— amélioration de l'état général (reprise 5 kgr.),

— amélioration des douleurs,

— gaïac négatif.

Acide libre : 0,84.

Acide total : 1,25.

Janvier 1935 : Nouvelle série d'histidine :

— disparition des douleurs,

— amélioration nette de l'état général. La malade a repris 2 kgr. et elle s'alimente normalement,

— gaïac négatif.

Radio. — Estomac dilaté, élargi, couche d'hypersé-

crétion, évacuation en partie par le pylore, en partie par l'anastomose gastro-jéjunale. La région pylorique est sensible et déformée. Au niveau de l'anastomose, déformation de l'anse jéjunale, qui est sensible. Evacuation retardée.

Radio après traitement. — Double évacuation par le pylore dans le duodénum et par l'anastomose gastro-jéjunale, on ne voit plus d'irrégularité de contours. Evacuation gastrique en 2 h. 1/4.

6° OBSERVATION.

M^{me} Lel... Malade âgée de 29 ans, sans profession.

Le début de la maladie remonte à 1930, quand la malade en pleine santé apparente, pendant la nuit, se met à vomir ;

- vomissements aqueux, non alimentaires,
- continus pendant quatre jours,
- avec gêne pénible, étourdissements, vertiges.

En même temps, diarrhée, selles liquides, claires, 10 par jour.

La malade est mise à la diète hydrique avec repos au lit pendant quinze jours.

Amélioration de son état.

Six mois après, une autre crise de même aspect que la première apparaît : de même, anorexie et amaigrissement (5 kgr.).

Cet état persiste pendant trente mois avec des intervalles où la malade ne souffrait pas.

C'est en juin 1933 que les troubles gastriques proprement dits font leur apparition.

Douleurs. — Quatre heures après les repas (5 heures de l'après-midi) ; quelquefois la nuit aussi,

- à type de torsion avec irradiation dorsale,
- durant deux heures, au comble de la douleur, un vomissement aqueux apparaissait, calmant le paroxysme douleur.

Vomissements aqueux à répétition.

Pas d'hématémèse, ni de méloena.

Pas de troubles dyspeptiques.

Anorexie, amaigrissement.

Consulte au Dispensaire de la Croix-Saint-Simon où après un tubage qui nous montre :

Acide total : 1,98.

Acide libre : 1,50,

et après radiographie, un ulcère duodénal est diagnostiqué.

Examen des selles, sang : positif.

En avril 1934 : première série d'histidine :

Amélioration de l'état général. La malade a repris 3 kgr. et elle peut recommencer son travail, interrompu à l'occasion de sa maladie.

La malade continue quand même à souffrir.

Tubage :

Acide total : 1,05.

Acide libre : 0,55.

Deuxième série d'histidine en octobre 1934 .

Légère amélioration de l'état général. Sang : gaïac négatif.

Nous devons ajouter que la malade ne se sent pas

beaucoup améliorée. Les crises douloureuses se sont espacées, sans avoir disparu complètement.

Radio. — Ulcère diverticulaire du bulbe duodéal.

Radio après traitement. — Aucun changement. Le diverticule duodéal subsiste.

7° OBSERVATION.

M^{me} Vin...

Nous donnons l'observation d'une malade où l'histidine n'a eu aucun résultat.

C'est une malade qui présente de légers troubles gastriques depuis huit ans, mais elle souffre beaucoup depuis le mois de juin 1934.

Douleurs survenant deux heures après les repas,

- à type de torsion, à irradiation dorsale,
- deux heures après le déjeuner et après le dîner,
- jamais le matin à jeun,
- survenant par périodes de huit jours, entrecoupées d'accalmie.

De même de temps en temps, des crises douloureuses très violentes.

Vomissements alimentaires,

- survenant au comble de la douleur,
- acides, composés d'aliments non digérés, reconnaissables.

Jamais d'hématémèse.

Brûlures, aigreurs, bouche amère le matin à jeun.

Anorexie totale, amaigrissement (8 kgr.).

Examen. — Tubage gastrique :

Acide total : 2,50.

Acide libre : 1,52.

Selles : sang, en très grande quantité.

Octobre 1934 : La malade reçoit une série d'histidine.

A la suite, aucune amélioration de l'état général.

Les vomissements et les douleurs persistent.

Aucun changement dans l'acidité gastrique.

Deuxième série en *janvier 1935* : aucune amélioration.

Radio. — Ulcère de la région prépylorique.

Radio après traitement. — On ne constate aucun changement de l'image ulcéreuse.

8° OBSERVATION.

M. L..., 45 ans.

Le début de la maladie remonte à 1926 quand le malade, en pleine santé apparente, se met à vomir.

Les vomissements étaient alimentaires,

— acides,

— survenant vers 4-5 heures de l'après-midi,

— jamais la nuit.

Des vomissements aqueux le matin à jeun.

Ajouter des troubles dyspeptiques : brûlures, aigreurs.

C'est en 1932 que le malade commence à souffrir.

Douleur au creux épigastrique, survenant vers 4-5 heures de l'après-midi, ne s'accompagnant pas d'irradiation dorsale, à type de brûlure.

De même, le malade souffrait le matin à jeun.

Au comble de la douleur, survenait un vomissement alimentaire, acide. Le malade souffrait par périodes de quinze jours avec accalmie de six mois.

Jamais d'hématémèse.

Brûlures, aigreurs.

Selles noirâtres, fétides.

Il va voir un médecin qui, l'examinant aux rayons X, trouve un ulcère.

Examen des selles : sang en abondance.

Tubage :

Acidité : 1,95.

Acide libre : 1,15.

Mis au régime et au traitement bismuthé, il présente une légère amélioration de son état.

Mais depuis le mois d'octobre 1934, les symptômes ont réapparu et se sont accentués. De même, il commence à maigrir.

C'est en janvier 1935 qu'il vient nous voir à la consultation de la Croix-Saint-Simon.

Soumis à une série d'histidine, le malade est sensiblement amélioré.

Les vomissements qui étaient quotidiens, ont disparu.

De même la douleur.

On note une amélioration nette de son état général.

(La malade a repris 2 kgr., s'alimente normalement et voit ses forces revenir).

Radio. — Duodénum en trèfle. Retard d'évacuation (ulcère duodénal avec hypersécrétion gastrique).

Radio après traitement. — Bulbe duodénal sans déformation. Hypersécrétion gastrique.

9° OBSERVATION.

M^{me} Co..., 65 ans.

Le début de la maladie remonte à 1934, quand la malade en plein travail présente une crise extrêmement douloureuse.

La douleur était très violente, siégeant au creux épigastrique ; elle avait le type de torsion.

Survenant vers 2 heures de l'après-midi.

S'accompagnant d'irradiation dorsale.

Vomissements alimentaires,

— acides,

— abondants.

La crise dure trois jours.

Le deuxième jour de la crise, la malade présente une hématomèse abondante.

Rien dans ses antécédents. Jamais de troubles dyspeptiques. Quelques vagues douleurs.

On l'examine aux rayons X après la crise et un ulcère d'estomac est diagnostiqué.

Depuis, elle souffre presque tous les jours.

La douleur survient précocement, 1 heure à 1 h. 1/2 après les repas. C'est une sensation de torsion.

Vomissements alimentaires.

Selles noirâtres, fétides.

Amaigrissement de 5 kgr. en deux mois.

Anorexie.

Elle vient nous voir à la consultation de Bicêtre au mois de décembre 1934.

Après un examen radiographique, où un ulcère d'estomac est diagnostiqué, on fait un tubage gastrique :

Acidité totale : 1,85.

Acide libre : 1,15.

Examen des selles : sang en quantité.

Soumise à une série de piqûres d'histidine, la malade se sent tout de suite soulagée.

Les douleurs et les vomissements disparaissent.

L'examen des selles montre l'absence de sang.

Au mois de mars 1935, elle a reçu une nouvelle série de piqûres, pour consolider les premiers résultats.

Tubage :

Acidité totale : 1,50.

Acide libre : 1,10.

Radio. — Ulcère calleux siégeant un peu au-dessus de l'angle de la petite courbure.

Radio après traitement. — Il ne subsiste qu'une rétraction de la petite courbure au niveau de l'ulcère.

10° OBSERVATION.

M. S. C..., 64 ans, vient consulter pour douleurs gastriques intolérables.

Depuis août 1933, le malade ressent des douleurs épigastriques qui irradient en ceinture une heure après les repas.

Renvois acides, brûlures.

Vomissements alimentaires survenant au comble de la douleur.

La crise douloureuse dure une dizaine de jours avec rémission pendant quelques semaines. Depuis quelque temps, les symptômes se sont aggravés. Inappétence. Constipation.

Amaigrissement de 2 kgr.

Gaïac négatif dans les selles.

Tubage :

Acide libre : 1,13.

Acide total : 1,74.

Examen radiographique : grosse niche sur la petite courbure, avec périgastrite.

On soumet le malade le 17 janvier 1934, sans aucune médication adjuvante et avec une alimentation normale et abondante, à des injections d'histidine.

A la troisième piqûre, les douleurs cessent complètement.

A la quinzième piqûre, l'état général est excellent, les digestions parfaites, sans douleurs.

Radio après le traitement. — Disparition complète de la niche.

11° OBSERVATION.

M. W..., 28 ans, vient consulter pour douleurs survenant après les repas, à siège épigastrique.

Le malade souffre depuis six ans.

Les douleurs surviennent 1/2 heure après le déjeuner et le dîner :

— à type de brûlures,

— avec irradiation dorsale.

Vomissements alimentaires, acides, calmant les douleurs.

Les crises douloureuses durent une huitaine de jours et reviennent régulièrement au bout de six semaines.

Anorexie.

Amaigrissement (3 kgr.).

Examen des selles : gaïac positif.

Tubage gastrique :

Acide libre : 1,31.

Acide total : 2,20.

Radio. — Niche au-dessus de l'angle de la petite courbure. Région pylorique et prépylorique très contractée et douloureuse.

Diagnostic : ulcère de la petite courbure. Petit ulcère prépylorique probable.

Soumis au traitement par l'histidine, les douleurs disparaissent complètement. Le malade est particulièrement frappé par un appétit exigeant et par une digestion parfaite, qui lui permet une alimentation normale et complète.

Radio. — La niche au-dessus de l'angle de la petite courbure n'est plus que faiblement reconnaissable en décubitus abdominal.

Tubage :

Acide libre : 0,47.

Acide total : 0,98.

Reprise de poids.

Etat général parfait.

Une nouvelle série d'histidine : Disparition complète des douleurs et vomissements.

Radio. — La petite courbure ne montre plus de déformation.

Que peut-on conclure de ces observations ?

Un premier fait, c'est la tolérance quasi immédiate d'un estomac, jusqu'alors particulièrement suscep-

tible, à un régime alimentaire normal. Les vomissements, les douleurs, les pesanteurs gastriques, s'amendent rapidement.

Quant *aux vomissements*, l'observation 8 nous montre la cessation après la sixième piqûre. Donc le traitement permet aux malades de supporter une alimentation tout à fait normale et complète.

Les douleurs : Dans la majorité de nos observations, on constate la disparition des douleurs, disparition qui est en rapport avec les injections. Des malades qui, jusqu'au traitement par l'histidine souffraient horriblement, voient leurs douleurs disparaître dès le début du traitement. Dans d'autres cas, il s'agissait d'ulcères peptiques, survenus après gastro-entérostomie. Les malades souffraient sans cesse, tout le repos était supprimé. Ces malades voient aussi leurs douleurs amendées à la suite du traitement.

Mais on peut calmer les crises douloureuses par les alcalins, belladone, bismuth. Nous opposons à l'amélioration passagère persistante pendant le traitement (bismuth, belladone), l'amélioration que l'histidine semble susceptible de maintenir bien plus longtemps.

Les hémorragies intestinales provoquées par les ulcérations s'arrêtent rapidement. L'examen des selles montre presque systématiquement la disparition complète de toute trace sanguine.

Le retentissement sur l'état général est non moins remarquable. Des malades qui jusqu'à la cure d'his-

tidine se sentaient fatigués, étaient amaigris, anorexiques, voient leurs forces revenir, engraisser et redeviennent de grands mangeurs. Ils supportent admirablement tous les mets. Des malades, privés depuis de longs mois de viande, furent stupéfaits de constater qu'ils la supportaient admirablement.

De même nous avons noté chez tous les malades une reprise des forces et du poids. Ils engraisser tous d'au moins 2 à 3 kgr. pendant le traitement.

Quant à l'*acidité gastrique*, on en note une diminution du taux ; l'effet de l'histidine est moins net.

Pour les *signes radiologiques*, il faut être circonspect dans leur interprétation. Une niche peut s'effacer d'elle-même à la fin d'une crise ulcéreuse. D'autre part, il est évident que les déformations et les rétractions d'un ulcus calleux ont peu de chance de disparaître, même après guérison. Dans les ulcères jeunes, nous avons assisté à l'effacement progressif des signes radiologiques sous l'influence des injections. Dans les ulcères calleux, les déformations, les rétractions, les signes de périgastrite ou de périoduodénite, parfois la niche, ont subsisté et les signes radiologiques peuvent pour ces raisons apparaître en discordance avec l'amélioration clinique.

Donc l'histidine semble une médication susceptible d'enrayer dans certains cas l'évolution clinique d'une crise douloureuse ulcéreuse.

Mais à côté des résultats immédiats, c'est-à-dire des améliorations survenues pendant la série des piqûres ou tout de suite après la fin de la série, nous devons

insister sur d'autres résultats obtenus dans le traitement de l'ulcère gastrique par l'histidine.

1° L'histidine paraît capable de prolonger les périodes de rémission entre les crises et de rendre ces dernières plus courtes et beaucoup moins intenses qu'avant la mise en œuvre de cette méthode. Ce serait la principale supériorité de l'histidine, qui permettrait souvent de ramener les ulcéreux *qui ne sont pas améliorés immédiatement après le traitement*, à une existence sociale normale. Nous donnerons plus tard une statistique faite par le professeur Stolz et le professeur agrégé Weiss.

2° L'histidine exerce sur la muqueuse digestive une action trophique que certains auteurs ont comparée à celle d'une hormone ou d'une vitamine. Elle semble favoriser la cicatrisation des ulcères, ainsi qu'en témoignent des faits expérimentaux indéniables, et certaines observations précises faites en pathologie humaine.

3° D'après Lenormant et Desplas, l'histidine est indiquée dans le traitement pré et post-opératoire et surtout chez des malades qui ont des accidents importants comme suite à une hyperchlorhydrie élevée.

Et Lenormant a publié deux observations où des opérés de gastro-entérostomie, présentant des troubles importants d'intolérance gastrique, voient leurs douleurs, leurs vomissements s'amender à la suite de la cure d'histidine.

De même, il la préconise comme traitement pré-opératoire ; des gastrectomisés se sentent très bien

si au préalable ils ont reçu une série d'histidine.

Quant au point de vue de l'administration de l'histidine, jusqu'à ce moment on se trouve en présence de deux méthodes.

La première que nous avons employée c'est la voie intramusculaire. On fait une série de 21 à 24 piqûres intramusculaires à raison d'une piqûre de 5 cmc. tous les jours.

La deuxième méthode, préconisée par Lenormant, est l'introduction de l'histidine par la voie intradermique. Mais nous ne pensons aucunement que le mécanisme d'action de l'acide aminé diffère suivant le mode d'administration employé.

Il faut ajouter que nous n'attendons pas que les malades fassent des récidives pour les soumettre à une nouvelle cure d'histidine. Nous soumettons nos malades à 3 séries de 21 à 24 piqûres d'histidine, chaque série étant espacée de deux à trois mois.

Nous allons donner les résultats obtenus à la *Clinique chirurgicale B de Strasbourg*, sur 60 malades où le traitement de l'ulcère gastrique par l'histidine a été préconisé par le professeur agrégé A.-G. Weiss et le professeur A. Stolz.

Sur 60 malades, 42 ont été traités seulement par l'histidine ; 18 autres malades ont été opérés pour raison de force majeure (perforation, sténose organique du pylore) et soumis depuis l'intervention à des cures périodiques d'histidine dans le but de prévenir l'apparition d'une récidive ou d'un ulcus peptique.

Sur 42 malades traités par l'histidine, la répartition des malades est la suivante :

Ulcères duodénaux avec ou sans spasme du pylore.....	18 cas
Ulcères de la petite courbure.....	9 cas
Ulcères juxta-pyloriques... ..	5 cas
Ulcères jéjunaux post-opératoires.....	8 cas
Ulcères juxta-cardiaques.....	2 cas

La presque totalité de ces malades avaient déjà subi, sans grand succès, toute la gamme des traitements anti-ulcéreux et, en désespoir de cause, ils étaient¹ décidés à se soumettre à l'intervention chirurgicale ; un bon nombre d'entre eux souffraient sans arrêt depuis des mois, quelques-uns depuis des années. Les malades les moins atteints avaient des crises périodiques, se répétant en dépit de toute thérapeutique, à des intervalles rapprochés. Enfin, plusieurs cas d'ulcères jéjunaux avaient déjà subi des opérations itératives, y compris dans deux cas, une large gastro-pylorectomie ; deux malades, atteints d'ulcus juxta-cardiaques, avaient été laparotomisés et jugés inopérables. Chez tous les malades, l'histidine a été administrée sous forme d'injections intramusculaires ou sous-cutanées. La dose uniforme était par injection de 5 cmc. La série était de 21 piqures. Les malades étaient uniquement traités par l'histidine, sauf dans les cas de sténose pylorique spasmodique où on ajoutait 1/2 mgr. d'atropine.

¹ En ce qui concerne le régime, on prescrivait une alimentation assez large, sauf, bien entendu, l'alcool,

le vin blanc et des restrictions passagères portant sur la viande et les graisses cuites.

RÉSULTATS IMMÉDIATS.

On entend par résultats immédiats les effets constatés au cours des trente jours qui suivent la première injection d'histidine. On divise les résultats immédiats en bons, c'est-à-dire des cas où on constate la disparition complète de tous les troubles : douleurs, brûlures, renvois acides, vomissements ; en médiocres, où malgré une amélioration manifeste il y a eu persistance de certains troubles, au moins pendant la première cure d'histidine ; en nuls, lorsque les malades n'ont ressenti aucun bienfait du traitement, ou que leurs malaises ont empiré :

Localisations	Nombre de cas	Bons	Mé- dio- cres	Nuls
Ulcères duodénaux.....	18	15	1	2
Ulcères petite courbure.....	9	7	1	1
Ulcères juxta-pyloriques.....	5	5	—	—
Ulcères juxta-cardiaques.....	2	2	—	—
Ulcères jéjunaux post-opératoires.	8	8	—	—

Parmi les résultats médiocres dans l'ulcère de la petite courbure, à noter un énorme cratère chez un syphilitique avéré ; un échec complet a été observé chez une éthylique invétéré, chez qui, après avoir été opéré, on découvrit une gastrite intense.

Parmi les ulcères duodénaux, à citer un résultat médiocre ; le malade, malgré l'amélioration survenue après la dixième piqûre, demandant l'intervention

chirurgicale, et deux résultats nuls immédiats, mais où une certaine amélioration apparut tardivement.

Quant aux vérifications radiologiques sur 16 malades qui ont été radiographiés avant et après la cure d'histidine, on voit 7 guérisons complètes radiologiques, 6 améliorations considérables, 3 sans changements radiologiques, mais guéris cliniquement.

La mesure de l'acidité gastrique avant et après la cure d'histidine donne 10 fois sur 13, une diminution notable du taux de l'acide chlorhydrique.

En même temps amélioration notable de l'état général. Les malades ont tous repris entre 1 et 8 kgr. en l'espace de quelques semaines.

Influence du traitement de l'histidine sur le rythme des poussées ulcéreuses.

Sur 21 malades traités depuis l'année 1933 !

1° Un premier groupe comprend des malades qui ont reçu une seule et unique série de 21 piqûres d'histidine et restent cliniquement guéris depuis cette époque. Ces malades sont au nombre de 4.

2° Un deuxième groupe de 9 malades englobe ceux qui ont vu apparaître une nouvelle poussée douloureuse après une longue période de rémission consécutive à l'administration d'histidine. Cette crise fut néanmoins toujours moins violente et moins prolongée que celles qui survenaient avant le traitement.

Ils reçurent une deuxième série de piqûres.

Sur 6 de ces malades, les périodes de calme qui

suivirent la première cure durèrent respectivement : huit mois (1 cas) ; dix mois (1 cas) ; onze mois (2 cas) ; douze mois (1 cas) ; quinze mois (1 cas).

Chez les 3 autres, voici la durée des rémissions :

1 ^{re} cure	2 ^e cure	3 ^e cure
1 ^o 10 mois de rémission	6 mois de rémission	—
2 ^o 6 mois de rémission	9 mois de rémission	—
3 ^o 6 mois de rémission	11 mois de rémission	—

Dans un troisième groupe de 3 malades, la réapparition d'une crise douloureuse se fit assez précocement après la première crise, mais une deuxième série de piqûres pratiquée immédiatement amena une rémission prolongée.

1 ^{re} cure	2 ^e cure
1 ^o 4 mois de rémission	Rémission depuis 12 mois
2 ^o 2 mois de rémission	Rémission depuis 17 mois
3 ^o 1 mois de rémission	Rémission depuis 4 mois (Ulcères jéjunaux après résection large).

Ces longues périodes de calme qui n'ont rien par elles-mêmes de bien extraordinaire dans l'évolution de l'ulcère banal, transformèrent cependant l'existence des malades dont la plupart ne connaissaient plus depuis longtemps de vraie rémission et dont les moins atteints avaient des recrudescences au minimum tous les deux mois.

Nous allons donner une statistique établie par MM. J. Lenormant, B. Desplas, B. Fournial et comportant 14 cas :

a) Sur 4 ulcères de la petite courbure, 1 échec certain après guérison clinique transitoire, 3 guérisons cliniques sans récurrence, sous réserve de l'anémie.

b) 6 ulcères duodénaux. Dans les 6 cas, persistance des images radiologiques, peut-être dues à la péri-duodénite. Chez 2 malades, sédation complète des signes fonctionnels. 3 autres ont présenté des récurrences à des dates plus ou moins éloignées ; elles ont d'ailleurs cédé à nouveau au traitement ; enfin, 1 échec certain.

c) 3 ulcus juxta-pyloriques. 1 cas de guérison clinique ; 2 cas avec récurrence obligeant à un traitement intermittent.

d) 3 ulcères peptiques. Chez un malade la sédation complète des signes fonctionnels ; deuxième malade, continue à souffrir malgré la disparition des signes radiologiques ; troisième, un échec complet.

Nous allons donner une statistique faite sur 11 malades traités par nous :

Ulcères duodénaux.....	5
Ulcère juxta-pylorique.....	1
Ulcères de la petite courbure.....	3
Ulcères peptiques post-opératoires....	2

Les malades ont subi sans grand succès toute la gamme des traitements ordinaires et même 3 d'entre eux, en désespoir de cause, étaient décidés à se soumettre à l'intervention chirurgicale.

Ils ont tous reçu une série de 21 à 25 injections

intramusculaires d'histidine et uniquement de l'histidine.

Comme dans la statistique publiée par le professeur Stolz, nous allons diviser les résultats en bons, médiocres et nuls.

Sur 11 observations recueillies nous avons constaté :

	Nombre de cas	Bons	Médio- cres	Nuls
Ulcères duodénaux.....	5	4	1	
Ulcères de la petite courbure.....	3	3		
Ulcères juxta-pyloriques.....	1			1
Ulcères peptiques post-opératoires.	2	2		

Parmi les ulcères duodénaux nous avons eu un résultat médiocre.

En effet, malgré une amélioration de l'état général (la malade a repris son travail interrompu pendant la grossesse et a engraisé de 2 kgr.) ; cette malade continue à souffrir, bien que l'intensité de la douleur soit moindre. Nous avons, en outre, constaté la persistance complète des signes radiologiques constatés antérieurement au traitement.

Nous avons subi un échec complet avec une malade qui a présenté un ulcère juxta-pylorique. Nous entendons par bons résultats des cas où les malades ne souffrent plus, présentent une amélioration nette de leur état général et chez qui on constate la disparition des signes radiologiques d'ulcus.

Encore une fois nous ne prononçons pas le mot de guérison dans notre statistique.

Sur 11 malades nous avons pu constater 9 bons résultats se répartissant en :

Ulcères duodénaux.....	4
Ulcères de la petite courbure.....	3
Ulcères peptiques post-opératoires....	2

Conclusions

Nous avons résumé dans notre thèse les recherches faites sur la pathogénie de l'ulcère expérimental et leur application au traitement des ulcères gastro-duodénaux en pathologie humaine.

Nous avons donné un rapide aperçu chronologique des diverses tentatives effectuées pour reproduire les lésions ulcéreuses ; deux méthodes expérimentales distinctes sont en présence, l'une aboutissant à la formation des ulcères trophiques, l'autre à la formation des ulcères peptiques, ulcères analogues par leur aspect et leur évolution à l'ulcère humain.

En dérivant expérimentalement le cours normal des sécrétions digestives, on arrive à provoquer chez le chien l'apparition d'un ulcère gastrique.

Nous avons rappelé les travaux cherchant à démontrer que l'apparition de l'ulcère est due aux troubles de la nutrition, troubles consécutifs à la dérivation des sucs duodénaux dans l'iléon terminal.

Nous avons ensuite résumé les travaux décelant la part qui pouvait revenir aux troubles de la nutrition dans l'apparition des ulcères et la nature de la carence qui risquait d'être en cause.

Lorsqu'on réalise une dérivation duodénale, la digestion des protides est rendue impossible en totalité. Les cellules sont privées de l'apport des acides aminés dont l'organisme ne peut par lui-même assurer la synthèse.

L'injection d'une solution de tryptophane et d'histidine ou seulement d'histidine empêche, en favorisant la résistance cellulaire, l'apparition de l'ulcère peptique chez le chien.

Dans la deuxième partie de notre thèse, nous avons envisagé la possibilité d'un lien pathogénique entre les ulcères expérimentaux et les ulcères humains, pour tenter cette thérapeutique des ulcères.

Nous avons enregistré les faits suivants :

L'injection d'une solution d'histidine exerce dans un certain nombre de cas, sur une crise ulcéreuse, une action sédative remarquable. Nous avons constaté la disparition des douleurs, des vomissements alimentaires et des hémorragies, ainsi qu'une amélioration notable de l'état général.

Des malades qui jusqu'à la cure d'histidine se sentaient fatigués, par suite de leur amaigrissement et de leur anorexie, reprennent des forces, engraisissent et retrouvent leur appétit.

Toutefois, il convient d'enregistrer avec une extrême prudence les résultats intéressants que nous avons obtenus en clinique, grâce à cette nouvelle médication.

A notre avis, il est toujours bon de l'essayer avant de proposer l'intervention chirurgicale, méthode

ayant fait ses preuves mais qui présente des risques, tant au point de vue opératoire que post-opératoire.

En tout cas, dès à présent, nous nous croyons autorisé à penser que ce traitement, basé sur des résultats expérimentaux indiscutables, mérite de retenir l'attention ; l'avenir seul permettra de porter un jugement complet et définitif sur sa valeur thérapeutique réelle ; nous n'avons pas en effet pu suivre nos malades assez longtemps pour parler de guérison.

Vu : le Président de la thèse,

BEZANÇON.

Vu : le Doyen,

ROUSSY.

Vu et permis d'imprimer :
le Recteur de l'Académie de Paris,

S. CHARLÉTY.

BIBLIOGRAPHIE

- ARON (Emile). — Recherches sur l'ulcère expérimental et sur le rôle des acides aminés dans son évolution. Application au traitement des ulcères gastro-duodénaux ; in Thèse de la Faculté de Médecine de Strasbourg, 18 juillet 1933, et *Strasbourg Médical* (Strasbourg), 1933, n° 30, 25 octobre, p. 731 à 739 et n° 31, 5 novembre, p. 769 à 779.
- Les résultats de l'application à la clinique de ces données expérimentales (Société belge de gastro-entérologie, séance du 26 juin 1933) ; in *Bruxelles Médical* (Bruxelles), 1933, n° 37, 16 juillet, p. 1057-1058 (suite de l'article Weiss).
 - Le traitement des anémies par les acides aminés (tryptophane et histidine), valeur thérapeutique. (Société de Médecine du Bas-Rhin, séance du 24 juin 1933) ; in *Strasbourg Médical* (Strasbourg), 1933, n° 29, 15 octobre, p. 721-728-730.
 - Contribution à l'étude de la physio-pathologie gastrique : la Gastrectomie ; in *La Science Médicale Pratique* (Paris), 1934, n° 15, 1^{er} octobre, p. 518-524.
 - La thérapeutique par les acides aminés ; in *Gazette Médicale de France et des pays de Langue Française* (Paris), n° 17, 15 octobre, p. 861 à 865.
- AUBERTIN (Ch). — Anémies (Traitement par les acides aminés) ; in *Année Médicale Pratique* (Lépine, Paris), 1932, p. 23-24.

- BARAC (C.). — La diazoréaction de l'histidine (Soc. belge de Biologie, séance du 15 décembre 1934. Note présentée par A. Lambrechts); in *Comptes rendus des séances de la Société de Biologie* (Masson, Paris), 1935, t. CXVIII, n° 2, p. 198 à 200.
- BÉNECH (J.). — Le tryptophane et le chlorhydrate d'histidine dans les grandes déficiences organiques. In : *La Pratique Médicale Française* (Paris) 1932, n° 11, juin B, p. 483 à 490.
- BERNARD (A.). — L'endocrinothérapie de l'ulcère gastroduodénal peut-il être ramené à une aminothérapie? (Communication au 1^{er} Congrès de Thérapeutique, 23-25 octobre 1933); in *Journal des Sciences Médicales de Lille* (Lille), 1933, n° 49, 3 décembre, p. 544-546.
- Réflexions sur l'évolution à rechutes d'un cas d'anémie pernicieuse; in *Journal des Sciences Médicales de Lille* (Lille), 1934, n° 22, 3 juin, p. 448.
- BLUM (P.). — Orientation nouvelle de la pathogénie de l'ulcère expérimental gastrique et de la thérapeutique de l'ulcère humain; in *Bulletin général de Thérapeutique* (Doin, Paris), 1933, t. 184, n° 6, juin, p. 253 à 260.
- BOGENDORFER (L.). — Neuartige Ulcus-Behandlung mit einem Histidin Präparat; in *Münch. Med. Wochenschr.*, 1934, Jgg. 81, n° 33, s. 1270-1271.
- BRENCKMANN (E.). — L'autoprotéinothérapie; in *Strasbourg Médical* (Strasbourg), 1933, n° 16, 5 juin, p. 381 à 384.
- BULMER (Ernest). — The Histidine Treatment of Peptic Ulcer. With a note on fifty-two cases; in *The Lancet*, 1934, Bd. 227, n° 5806, S. 1276-1278.
- CARNOT (P.) et GAHLINGER (H.). — La pathologie digestive en 1934, in *Paris Médical* (Baillière, Paris), 1934, n° 14, 7 avril, p. 281-298.

CARRIE (P. A.) et ROBERT (Paul). — La pathologie digestive ; in *Le Monde Médical* (Paris), 1934, n° 843, 1^{er}-15 mars, p. 131-136-175.

DEBRAY (Maurice). — Les injections d'extraits d'organes dans le traitement des ulcères gastro-duodénaux (Rapport présenté au Congrès de Thérapeutique) ; in *L'Informateur Médical* (Paris), 1934, n° 505, 15 avril, p. 2-6.

DELAPORTE (Jacques). — Les données récentes sur le traitement des ulcères gastro-duodénaux ; in *La Normandie Médicale* (Rouen), 1933, n° 11, décembre, p. 340 à 352.

DELOYERS (L.). — Le traitement des ulcères gastro-duodénaux humains (Bases expérimentales et cliniques) ; in *Archives des Maladies de l'Appareil Digestif et des Maladies de la Nutrition* (Masson, Paris), 1933, n° 9, t. XXII, novembre, p. 913 à 944.

— Que penser de l'histidine, thérapeutique nouvelle des ulcères gastro-duodénaux ? in *Nouvelles Médicales illustrées*, 1934, Jgg. 1, n° 9, S. 5-8.

DESPLAS, LENORMAND et FOURNIAL. — Action de l'histidine sur les ulcères gastro-duodénaux (Soc. Nationale de Chirurgie, séance du 13 février 1935) ; in *Bulletins et Mémoires de la Société Nationale de Chirurgie* (Masson, Paris), 1935, t. LXI, 23 février, p. 233 à 237.

DEVOTO (L.). — Le traitement parentéral de l'ulcère gastro-duodénal. De quelques méthodes de traitement chimique ; in *Communications faites au I^{er} Congrès Français de Thérapeutique* (Paris), 1933, p. 9-13-15-19-21-22-24.

DURAND (Gaston). — Évolution des conceptions sur la nature de l'ulcère gastrique ou duodénal ; in *L'Année Médicale Pratique* (Lépine, Paris), 1934, XIII, p. 511-512.

- Évolution actuelle de la thérapeutique de l'ulcère gastrique et duodénal ; in *L'Année Médicale Pratique* (Lépine, Paris), 1934, XIII, p. 512-513.
- DUVAL (Pierre). — A propos du traitement de l'ulcère gastrique par les acides aminés (Discussion du travail Weiss et Aron) (Soc. de Chirurgie, séance du 14 juin 1933) ; in *Le Progrès Médical* (Paris), 1933, n° 25, 24 juin, p. 1159.
- FAGUET (J.). — Traitement pathogénique des ulcères gastro-duodénaux ; in *Le Bulletin Médical* (Paris), 1934, n° 42, 20 octobre, p. 632.
- Quelques médications nouvelles ; in *Le Bulletin Médical* (Paris), 1935, n° 7, 16 février, p. 107.
- FONTÈS (G.). — Les matériaux organiques de l'hématopoïèse ; in *La Science Médicale Pratique* (Paris), 1932, n° 16, 15 octobre, p. 766-772.
- Les quatre facteurs de l'hématopoïèse ; in *La Science Médicale Pratique* (Paris), 1934, n° 6, 15 mars, p. 195-197.
- La thérapeutique par le tryptophane et l'histidine (Acidaminothérapie) ; in *L'Echo Médical du Nord* (Lille), 1934, t. II, n° 34, 26 août, p. 352-360.
- Considération sur le mode d'administration de l'histidine dans l'acidaminothérapie de l'ulcère gastro-duodénal (Soc. de Biologie de Strasbourg, 14 décembre 1935) ; in *Comptes rendus des séances de la Société de Biologie* (Masson, Paris), 1935, t. CXVIII, n° 1, pp. 67-68.
- GAVAZZENI (M.). — A proposito del trattamento dell'ulcera gastro-duodenale con amino-acidi ; in *La Riforma Medica*, 1934, n° 39, S. 1489 bis, 1490.
- GLAESSNER (Karl). — Organothérapie de l'ulcus gastro-duodénal. Extrait du volume édité à l'occasion du 1^{er} Congrès Français de Thérapeutique (Doin, Paris), 1933, p. 73-80-85-88-89.

GOLDBERG (R.). — Les recherches récentes concernant la pathogénie des ulcères gastro-duodénaux ; in *La Pratique Médicale Française* (Paris), 1934, n° 14, septembre (A et B), p. 572-580.

GUTMANN (R. A.) et REKIS (S.). — Les maladies du tube digestif en 1933 (travaux français). Pathogénie des ulcères gastro-duodénaux ; in *Revue Médicale Française* (Paris), 1934, n° 7, octobre, p. 709-710

LENORMANT (J.). — Traitement parentéral de l'ulcus gastro-duodéal. Traitement des ulcères gastriques et duodénaux par les acides aminés. Extrait du volume édité à l'occasion du Premier Congrès Français de Thérapeutique (Doin, éd. Paris), 23-25 octobre 1933, p. 109-140-142.

— Acidothérapie aminée et ulcères gastriques et duodénaux. Article 30.829 ; in *Journal de Médecine et de Chirurgie Pratiques* (Paris), 1934, t. CV, 25 février, p. 133 à 142.

LERICHE (R.). — Réflexions sur l'évolution, la nature et le traitement des ulcères de l'estomac et du duodénum ; in *La Presse Médicale* (Masson éd., Paris), 1933, n° 62, 5 août, p. 1233-1236.

LEVENT. — A propos du traitement des ulcères gastro-duodénaux ; in *Gazette des Hôpitaux* (Paris), 1934, n° 32, 21 avril, p. 586-89-90.

LYON (C.). — Les acides aminés en thérapeutique ; in *Le Bulletin Médical* (Paris), 1934, n° 18, 5 mai, p. 275-279.

MACENDIE (J.). — Les bases pathogéniques du traitement des ulcères gastro-duodénaux ; in *Le Bulletin Médical de Bordeaux* (Bordeaux), 1934, n° 6, juin, p. 4-7-10-13-18.

— Même titre que ci-dessus (suite de l'article) ; in *Le Bulletin Méd. de Bordeaux* (Bordeaux) 1934, n° 7, juillet, p. 4-8-13.

- MOULONGUET-DOLERIS (P.) et BAUMANN (J.). — La chirurgie générale ; in *Le Monde Médical* (Paris), 1934, n° 843, 1^{er}-15 mars, p. 369-376-377-384.
- MOUTIER (F.). — Des possibilités et des limites du traitement médical de l'ulcère gastro-duodénal (Soc. Royale de Méd. de Gand, séance du 28 octobre 1934, consacrée à l'ulcus gastro-duodénal) ; in *Journal belge de Gastro-entérologie* (Bruxelles), 1934, n° 8, t. II, octobre, p. 583 à 587.
- OURY (P.) et OLIVIER (J.). — Les traitements biologiques modernes de l'ulcère gastro-duodénal ; in *Bulletin général de Thérapeutique* (Doin éd., Paris), 1934, n° 3, t. 185, p. 119 à 131.
- PALIER (E.). — A propos de la pathogénie de l'ulcère gastro-duodénal et de son traitement ; in *Le Bulletin Médical* (Paris), 1934, n° 32, 11 août, p. 493-496.
- PEYCELON (R.) et CHAPUY (A.). — Diverticule de la première portion du duodénum sans ulcus (Soc. Nat. de Méd. et des Sciences Médicales, séance du 19 déc. 1934 ; in *Lyon Médical* (Lyon), 1935, t. CLV, n° 11, 17 mars, p. 329.
- PICOT (G.). — Affections de l'estomac, et particulièrement l'ulcère et ses complications (Soc. Nat. de Chirurgie, séance du 24 janvier 1934). C. R. des travaux de la Soc. Nat. de Chirurgie pour l'année 1933 ; in *Bulletins et Mémoires de la Société Nationale de Chirurgie* (Masson éd., Paris), 1934, n° 3, t. LX, 3 février, p. 141-157-159-168.
- STOLZ. — Traitement de l'ulcus gastro-duodénal par l'histidine (Soc. Nat. de Chirurgie, séance du 13 février 1935) ; in *Bulletins et Mémoires de la Société Nationale de Chirurgie* (Masson éd., Paris), 1935, n° 6, t. LXI, 23 février, p. 245-246.
- STOLZ et WEISS (A. C.). — Le traitement de l'ulcus gastro-duodénal par l'histidine. Résultats de deux années

d'expérience clinique (Soc. Nat. de Chirurg., séance du 13 février 1935) ; in *Bulletins et Mémoires de la Société Nationale de Chirurgie* (Masson éd., Paris), 1935, n° 6, t. LXI, 23 février, p. 237-244.

- Le traitement des ulcères gastro-duodénaux humains par l'histidine. Deux années d'expérience clinique (Soc. de Méd. du Bas-Rhin, séances des 26 janvier et 23 février 1935) ; in *Bulletin de la Société de Méd. du Bas-Rhin*, 1935, n° 3, mars, p. 31 à 40. (Discussion par le Prof. Merklen).

WEISS (A. G.). — La carence en acides aminés non synthétisables dans la pathogénie de l'ulcère expérimental. Applications au traitement de l'ulcère humain (Soc. Belge de gastro-entérologie, séance extraordinaire du 26 juin 1933) ; in *Bruxelles Médical* (Bruxelles), 1933, n° 37, 16 juillet, p. 1057.

WEISS (A. G.) et ARON* (E.). — Les troubles de la nutrition consécutifs à la dérivation du duodénum dans l'iléon terminal (Soc. de Biol. de Strasbourg, séance du 7 avril 1933) ; in *Comptes rendus des Séances de la Société de Biologie* (Masson éd., Paris), 1933, t. CXII, n° 15. Distribués le 2 mai, p. 1515-1526, 1527-1528.

- Effets de l'injection d'acides aminés (tryptophane et histidine) sur l'évolution des ulcères expérimentaux obtenus par dérivation des sucs duodénaux dans l'iléon terminal (Soc. de Biol. de Strasbourg, séance du 7 avril 1933) ; in *Comptes-Rendus des Séances de la Société de Biologie* (Masson éd., Paris), 1933, t. CXII, n° 15. Distribués le 2 mai, p. 1515-1526-28-29-30.
- Traitement des ulcères gastro-duodénaux chez l'homme par les injections d'acides aminés (tryptophane et histidine) (Soc. de Biol. de Strasbourg, séance du 7 avril 1933) ; in *Comptes rendus des Séances de la Société de Biologie* (Masson éd.,

Paris), 1933, t. CXII, n° 15. Distribués le 2 mai, p. 1515-1530-1531.

- Orientation nouvelle du problème de l'ulcère expérimental. Le rôle de certains acides aminés dans la pathogénie de l'ulcère et dans sa thérapeutique (Trav. de la Clin. Chirurg. B et de la Clinique Méd. A) (Soc. Nat. de Chirurgie, séance du 31 mai 1933) ; in *Bulletins et Mémoires de la Société Nationale de Chirurgie* (Masson éd., Paris), 1933, t. LIX, n° 20, 10 juin, p. 898-901.
- Rôle des acides aminés dans l'évolution de l'ulcère expérimental : influence de l'histidine ; in *La Presse Médicale* (Masson, éd. Paris), 1933, n° 93, 22 novembre, p. 1880 à 1883.
- Réflexions sur la thérapeutique de l'ulcère gastro-duodénal ; in *Archives des maladies de l'Appareil digestif et des maladies de la Nutrition* (Masson éd., Paris), 1934, n° 5, t. XXIV, mai, p. 512-519.
- Réflexions sur la thérapeutique de l'ulcère gastro-duodénal ; in *Archives médico-chirurgicales de Province* (Tours), 1934, n°s 8-9, août-septembre, p. 281-287.
- Bases expérimentales du traitement de l'ulcus gastro-duodénal par l'histidine (Soc. de Méd. du Bas-Rhin, séances des 26 janvier et 23 février 1935) ; in *Bulletin de la Société de Médecine du Bas-Rhin*, 1935, n° 3, p. 27 à 31, mars.

1368. — Imp. de la Faculté de Méd., Jouve et Cie, 15, rue Racine, Paris. — 5-1935.
